

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

102

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Pierre BRIFFOTEAUX

Né le 28 janvier 1942 à ECLARON (52)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

PREVENTION DE L'ISO-IMMUNISATION RHESUS

PAR GAMMA-GLOBULINES ANTI-D

A propos de 1203 femmes traitées et suivies

dans la région parisienne

Président : M. R. ANDRE, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Pierre BRIFFOTEUX

Né le 28 janvier 1942 à ECLARON (52)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

PREVENTION DE L'ISO-IMMUNISATION RHESUS

PAR GAMMA-GLOBULINES ANTI-D

A propos de 1203 femmes traitées et suivies

dans la région parisienne

Président : M. R. ANDRE, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A Monsieur le Professeur Robert ANDRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris
Directeur du Centre Départemental de Transfusion
Chercheur de la Légion d'Honneur

C'est à son côté pendant cette thèse et
sa direction que l'équipe médicale de la
Maladie Hématologique du Nouvel-Œil au
Centre Départemental de Transfusion de
Paris

A MON PERE

décédé en septembre 1970

Au Docteur François PÉCHE

Hématologue du Cadre Hospitalier Temporaire
Chef de Service à la Maladie Hématologique du Nouvel-Œil

Sa joie fut en sa famille

Sa vie demeure en moi

Comme un exemple

De travail et d'humanité.

Au Docteur Régis CHEOUT

Hématologue du Cadre Hospitalier Temporaire
Chef de Service à la Maladie Hématologique
du Nouvel-Œil

Le passage et la responsabilité dont il a
été pour moi à mon égard et son est d'un
grand exemple

Au Docteur Jacques HUCHET

Hématologue du Cadre Hospitalier Temporaire

Ses conseils m'ont fait entreprendre ce
travail.

Son amitié et son observation constante
m'ont permis de le mener à bien.

A Monsieur le Professeur Robert ANDRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Directeur du Centre Départemental de Transfusion

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu présider cette thèse et
m'admettre dans l'équipe médicale de la
Maladie Hémolytique du Nouveau-Né au
Centre Départemental de Transfusion de
Paris

Au Docteur François PINON

Hémobiologiste du Cadre Hospitalier Temporaire

Chef de Service à la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né

A qui je dois la chance d'avoir commencé
ma vie de médecin dans l'ambiance fra-
ternelle de son équipe

Au Docteur Régis CREGUT

Hémobiologiste du Cadre Hospitalier Temporaire

Chef de Laboratoire dans le service de la Maladie Hémolytique
du Nouveau-Né

La patience et la disponibilité dont il a
fait preuve à mon égard m'ont été d'un
grand secours

Au Docteur Jacques HUCHET

Hémobiologiste du Cadre Hospitalier Temporaire

Ses conseils m'ont fait entreprendre ce
travail.

Son amitié et son obstination souriante
m'ont permis de le mener à bien.

Aux Docteurs :

BAUDELLOT

MAIGRET

MAYNIER

SENDER

Pour leur concours permanent

A mes Collègues :

BROSSARD

DOYER

GIRAUD

HARLEY

ROSIER

TRILLON

A Mademoiselle GUIDEZ

Sa collaboration aimable et efficace,
Sa patience inépuisable ont contribué
grandement à l'élaboration technique
de ce travail

A l'équipe de la Prévention

Pour son aide et sa compréhension

A Mesdemoiselles GOSSET et DELY

Aux "Equipières", aux Laborantines, aux Secrétaires

Qui me rendent plus facile et plus agréable
mon travail quotidien.

P L A N

INTRODUCTION

I - DONNEES THEORIQUES ET EXPERIMENTALES

- Données Théoriques
- Expérimentation sur les volontaires
- Application expérimentale en clinique humaine
- Approche de la dose

II - BILAN PARISIEN

III - RESULTATS

IV - DISCUSSION DES RESULTATS

CONCLUSION

Ce traitement ne s'adressait qu'aux enfants déjà nés et ne permettait pas de traiter les cas graves non encore viables, conduisant aux états d'anasarque ou mort in-utéro. LILEY, par le dosage de la bilirubine dans le liquide amniotique entre 6 mois 1/2 et 8 mois du terme de la grossesse, permit une approche suffisamment précise des cas graves nécessitant une intervention.

INTRODUCTION

En 1941, LANDSTEINER et WIENER découvraient le système Rhésus et permettaient ainsi à un obstétricien américain Levine de définir l'iso-immunisation foeto-maternelle susceptible d'expliquer les accidents néo-nataux survenant chez certains nouveaux-nés rhésus positif de mère rhésus négatif.

Une nouvelle étape était franchie en 1946 avec l'exsanguino-transfusion, traitement curatif de la maladie hémolytique néo-natale, technique susceptible de traiter les formes ictériques ou anémiques de cette maladie.

Ce traitement ne s'adressait qu'aux enfants déjà nés et ne permettait pas de traiter les cas graves non encore viables, conduisant aux états d'anasarque ou mort in-utéro. LILEY, par le dosage de la bilirubine dans le liquide amniotique entre 6 mois 1/2 et 8 mois du terme de la grossesse, permit une approche suffisamment précise des cas graves nécessitant une intervention.

C'est alors le traitement par transfusion in-utéro de sang O négatif dans le péritoine foetal permettant d'atteindre la limite de viabilité sans trop de risques de prématurité pour l'enfant.

En 1960, Finn et Clarke entrevoyaient la possibilité d'un traitement préventif qui laisserait espérer l'éradication totale de la maladie hémolytique. Ils s'inspirent des travaux de Lévine qui avait constaté qu'une femme rhésus négatif avait d'autant plus de chance de s'immuniser contre son enfant rhésus positif qu'il existait une compatibilité ABO entre eux et qu'à l'inverse, une incompatibilité ABO offrait une relative protection contre l'iso-immunisation.

Il avait alors émis l'hypothèse que les hématies rhésus positif A ou B rapidement détruites par les anticorps anti-A et B de la mère ne séjournent pas assez longtemps dans l'organisme maternel pour induire

une immunisation. C'était en quelque sorte une prévention naturelle.

Partant de cette hypothèse, Finn et Clarke ont imaginé un traitement préventif de l'immunisation foeto-maternelle par injection à la mère d'anticorps anti-rhésus (anti-D) qui, selon eux, devaient détruire rapidement les hématies foetales rhésus positif dans la circulation maternelle et éviter ainsi l'apparition d'une immunisation.

Les recherches ultérieures et la mise en application de cette méthode à grande échelle confirmèrent cette hypothèse.

Après un bref rappel des bases théoriques, nous envisagerons les diverses étapes qui, partant de l'expérimentation sur des volontaires puis s'appuyant sur des résultats en clinique humaine, permirent d'accéder à une certitude d'efficacité et de protection.

Ce sera ensuite le but de cet exposé de tenter de préciser, à travers deux années (Juin 1968 à Juillet 1970) de mise en pratique de l'injection de gamma-globulines Anti-D à Paris et dans sa région, les conditions d'application, les succès de la méthode, ses échecs également dont on tentera de cerner les causes.

I - DONNEES THEORIQUES ET EXPERIMENTALES

A - DONNEES THEORIQUES

Les bases théoriques qui ont conduit à la mise en application pratique de la prévention de l'immunisation rhésus par injection d'anticorps passifs ne sont pas univoques. En effet, si deux parmi les principales équipes qui se penchaient sur ce problème, ont abordé l'expérimentation humaine puis l'application clinique sensiblement aux mêmes dates, les voies dont ces expérimentations étaient l'aboutissement étaient très différentes.

Pour l'équipe américaine de FREDERICK, l'hypothèse de travail reposait sur l'analyse de données très anciennes touchant le domaine de l'immunisation active d'un organisme contre certaines maladies infectieuses. Dès le début du siècle, il avait été noté que l'adjonction de l'anti-sérum spécifique en association à une bactérie ou une toxine homologue entraînait une réaction affaiblie de l'organisme récepteur et, dans certains cas même, qu'une immuno-suppression totale pouvait être observée.

En 1961, UHR et BAUMANN allaient jusqu'à imaginer le concept de contrôle de la production d'un anticorps donné par "feedback". En donnant un rôle physiologique à l'anticorps lui-même dans l'induction et le contrôle de la réponse immunitaire, ces auteurs apportaient le support nécessaire au développement de l'expérimentation américaine (1).

Pour l'équipe de Liverpool, le point de départ paraît avoir été l'intérêt porté à l'étude de la protection offerte par l'incompatibilité ABO

(existant éventuellement entre mère et enfant) contre l'immunisation rhésus. Cet effet protecteur avait été décrit très tôt dans l'histoire de l'immunisation rhésus par LEVINE.

C'est sans doute à la lumière d'expérimentations (conduites tout particulièrement par MOLLISON) sur le raccourcissement de la durée de vie des hématies injectées, tant lorsqu'il s'agissait d'hématies rhésus positif injectées à un sujet rhésus négatif immunisé, que lorsqu'il s'agissait d'hématies compatibles dans le système rhésus mais injectées à un sujet ABO incompatible, que FINN et CLARKE établissent un rapprochement positif entre ces observations et l'effet clinique. L'élimination rapide des hématies foetales, en cas d'incompatibilité ABO, en l'absence d'immunisation rhésus chez une mère rhésus négatif portant un enfant rhésus positif, leur suggère l'éventualité d'une action inversement symétrique ; ils utilisent alors un anticorps dirigé contre un autre antigène érythrocytaire lorsque la mère et l'enfant sont compatibles en ABO : dans le cas qui nous intéresse d'une mère rhésus négatif avec un enfant rhésus positif, ce ne pouvait être qu'un Anti-D.

Les premières expériences, très décevantes, eurent toutefois le mérite de préciser, sur le plan théorique, les conditions auxquelles devaient satisfaire ces anticorps "différents".

Le modèle ABO est en effet très particulier : élimination très rapide des hématies incompatibles, fixation du complément, enfin et surtout séquestration (essentiellement hépatique) dans un organe peu immuno-compétent.

Au contraire, les anticorps de type rhésus, qui ne fixent pas le complément et ne donnent donc jamais d'hémolyse intra-vasculaire, éliminent un peu moins rapidement les hématies en les drainant vers la rate dont le pouvoir de cléarence est en outre limité dans le temps mais dont la richesse en cellules immuno-compétentes est grande.

La séquestration splénique, en cas d'injection passive d'Anti-D, a été clairement montré par MOLLISON sur le plan expérimental, par l'équipe du CDTS, grâce à une belle observation, sur le plan clinique (18).

Un autre apport théorique important de l'expérience anglaise a été de montrer qu'un titre élevé en solution saline était défavorable à l'immuno-suppression, ce qui peut sans doute être expliqué par le fait qu'à titre égal un anticorps incomplet offre un nombre beaucoup plus considérable de molécules qu'un anticorps complet, permettant le "bloquage" d'un nombre de sites antigéniques sur les cellules réceptrices d'autant plus important. Ceci venait indirectement orienter les hypothèses concernant le mode d'action intime des anticorps passifs.

En effet, le mécanisme intime par lequel l'anticorps interfère dans le développement de la chaîne des réactions immunologiques est actuellement très débattu et multiples sont les hypothèses.

Nous devons à un récent ouvrage de Woodrow une schématisation des événements tels qu'ils pourraient se dérouler en ce qui concerne l'immunisation d'une part, les points d'action éventuels des anticorps passifs d'autre part.

L'immunisation requiert un contact approprié entre l'haptène, partie spécifique de la molécule antigène et les sites antigéniques existants sur les cellules immuno-compétentes, contacts nécessaires sans doute en séries répétées pour entraîner la prolifération et la différenciation des cellules productrices d'anticorps. Ainsi, l'immunisation dite "primaire" correspondrait à une augmentation de type exponentiel de cellules de type LYMPHOCYTAIRE (cellules X) entraînant l'apparition d'une population assez vaste de cellules à mémoire (cellule Y). Ce ne serait que la répétition des contacts entre antigènes et cellules Y qui amènerait la différenciation avec production d'anticorps libre par des cellules Z, caractérisant l'immunisation "secondaire". Ces cellules Z auraient une durée de vie limitée, la production à long terme reposant sur l'existence d'un pool important de cellules à mémoire Y se transformant à l'occasion des contacts ultérieurs avec l'antigène.

Le rôle du macrophage à la phase initiale de cette chaîne théorique est très débattu. Il pourrait jouer un rôle au niveau des centres germinaux en contrôlant la quantité de matériel antigénique susceptible d'être

présenté aux cellules (Y). Par contre, "un traitement" à l'intérieur du macrophage du matériel antigénique paraît devoir être exclu.

Théoriquement, l'anticorps pourrait interférer dans cette chaîne de phénomènes en trois points différents :

1) A un stade très précoce en empêchant l'accès de la forme appropriée de l'antigène au niveau de ce qui pourraient être les sites électifs immunologiques dans les centres germinatifs - stade histologique.

2) Un blocage ou une liaison des déterminants antigéniques, soit à l'intérieur, soit à la surface des macrophages, empêchant de ce fait un contact effectif avec la cellule immuno-compétente elle-même - stade cytologique.

3) Une action directe d'inhibition au niveau des cellules immuno-compétentes - stade moléculaire.

La première de ces trois hypothèses (destruction ou déviation de la cible du déterminant antigénique) est battue en brèche par la notion de spécificité habituellement observée. Nous avons déjà évoqué le problème posé par l'effet paradoxal observé avec les anticorps du système ABO. Il est vraisemblable que, dans tous les cas où la réaction antigène anticorps, du fait de la nature intrinsèque de l'anticorps, s'accompagne d'une fixation du complément et d'une séquestration rapide dans des zones non immuno-compétentes, il y aura immuno-suppression de type non spécifique; mais cette hypothèse ne peut être posée dans le cadre du système rhésus.

La seconde hypothèse qui fait appel au caractère bien particulier d'un anticorps de se lier avec son déterminant spécifique, situerait le lieu d'interférence, soit à l'intérieur, soit à la surface du macrophage, le déterminant antigénique ayant donc déjà accédé au secteur immuno-compétent. Le degré d'immuno-suppression observé serait dans une certaine mesure lié à la proportion de sites antigéniques laissés libres par l'anticorps, à la plus ou moins grande affinité de cet anticorps, à l'aptitude plus ou moins

bonne des cellules immuno-compétentes à l'inhibition compétitive.

Des expériences montrant que des fragments de mollécules de l'anticorps, si ils contiennent le site de liaison avec l'antigène, sont capables d'être eux-mêmes immuno-suppressifs, viennent soutenir cette idée.

A l'inverse, certains auteurs retiennent le faible pourcentage de sites antigéniques que les quantités d'anticorps injectées sont susceptibles de fixer. Woodrow pose la question d'une répartition différente des mollécules d'anticorps selon les sites envisagés, à savoir secteur immuno-compétent ou non. C'est cependant cette éventualité qui est la plus généralement admise.

Reste la possibilité d'une action directe au niveau de la cellule immuno-compétente. La plupart des travaux publiés permettent d'éliminer cette éventualité.

En réalité, des éléments qui feraient pencher en faveur de l'une ou de l'autre des deux premières hypothèses, les seuls à retenir seraient la nature de l'antigène, la classe et les caractères physico-chimiques de l'anticorps, le secteur de séquestration dans lequel l'antigène est drainé. Dans le domaine qui nous intéresse tout particulièrement, c'est-à-dire l'immunisation rhésus D, l'immuno-suppression par IGG Anti-D serait réalisée par une compétition victorieuse au niveau des cellules immuno-compétentes vis-à-vis des déterminants antigéniques largués par les macrophages.

B - EXPERIMENTATION SUR DES VOLONTAIRES (6)

Finn et Clarke, en 1961, reprennent l'hypothèse de Levine selon laquelle, lorsqu'il existe une incompatibilité ABO, l'enfant est protégé de la maladie hémolytique ; hypothèse déjà confirmée en 1956 par les travaux de Stern qui avaient montré que des hommes volontaires sont plus facilement immunisés s'ils sont ABO compatibles (2).

Utilisant une méthode mise au point par Kleihauer et dont le principe est la mise en évidence des cellules foetales dans le sang maternel, ils ont tenté de prouver chez la femme rhésus négatif la corrélation existant entre le passage des hématies foetales et la production d'agglutinines.

Ils recherchent cette corrélation sur une série de 256 femmes rhésus négatif ayant accouché d'un enfant rhésus positif et chez qui il a été mis en évidence un passage trans-placentaire d'hématies foetales. La recherche d'agglutinines est pratiquée 2 à 3 mois après l'accouchement.

SCORE	NOMBRE DE FEMMES	AGGLUTININES
< 2	75	1
2 —→ 19	7	0
20 et +	3	2

Les chiffres sont donnés en "SCORE" - un score de 2 correspondant d'après les auteurs à 0,4 ml.

Les résultats consignés dans le tableau ci-dessus permettaient d'évoquer (si l'on excepte la présence d'agglutinines chez une des femmes de la première série (en fait un anti-C), un rapport significatif entre un large passage d'hématies foetales et la formation d'agglutinines.

Ces données précédentes confirmaient l'hypothèse qu'une hémorragie foetale était nécessaire à l'immunisation et permettaient d'envisager la possibilité d'une prévention de l'iso-immunisation par destruction ou blocage des sites antigéniques des hématies foetales.

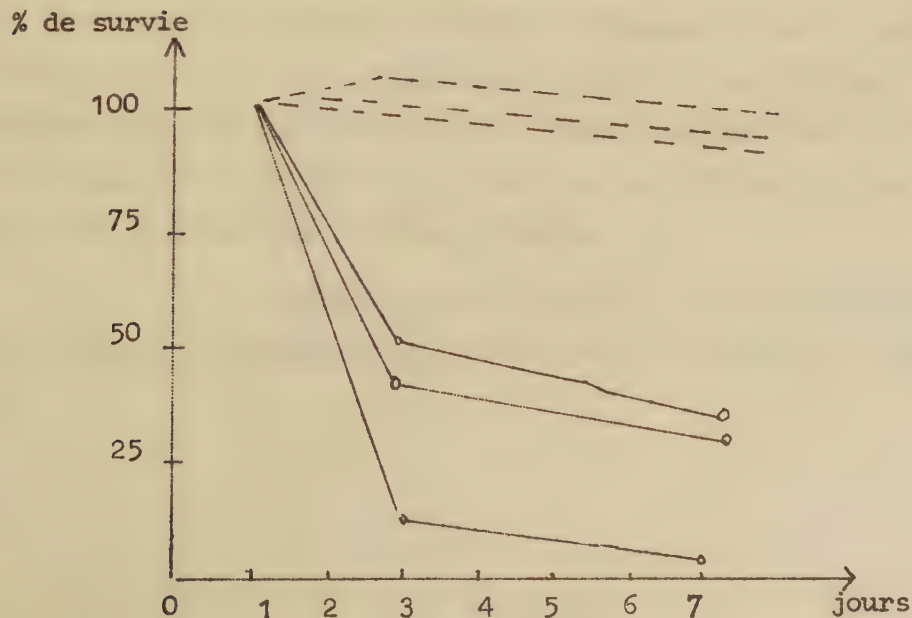
L'administration d'anticorps Anti-D pourrait peut-être parvenir à ce but.

Finn et Clarke entreprennent une expérimentation sur les volontaires pour vérifier cette hypothèse : deux séries de volontaires rhésus négatif reçoivent des hématies rhésus positif marquées au Cr 51 ; une des séries reçoit en outre peu de temps après une injection de sérum Anti-D.

Le protocole de l'expérimentation est établi avec précision :

- Un seul donneur dont le sang est marqué au Cr 51 et injection de 5 ml de sang à chaque volontaire.
- Une série reçoit en outre 10 ml de sérum Anti-D intraveineux 1/2 heure après l'injection.
- Des prélèvements de sang sont pratiqués dans les deux séries, les 2ème, 5ème jours.

Le tableau ci-dessous indique le pourcentage restant de radioactivité en fonction du temps écoulé depuis l'injection des cellules marquées.



L'administration de sérum Anti-D réduit de moitié le nombre des hématies dans les deux premiers jours mais, ensuite, la chute différentielle est moins prononcée. Une partie des hématies restantes à des sites antigéniques bloqués par les anticorps Anti-D.

Ces résultats suggèrent que l'administration d'anticorps Anti-D, en intervenant sur les hématies rhésus positif dont ils accélèrent l'élimination, pourrait permettre d'éviter l'apparition d'une immunisation.

En 1964, l'équipe Freda, Gorman, Pollack (3) rapporte les étapes et la conclusion de l'expérimentation chez 9 hommes. Ils emploient des gamma-globulines Anti-D, de maniement plus facile que le sérum, qui ont le mérite de doser un titre élevé et d'éviter le risque d'hépatite virale.

La technique est simple : 9 volontaires de groupe O négatif reçoivent une fois par mois, pendant 5 mois, 2 ml de sang rhésus positif en intraveineux ; 5 parmi eux servent de témoins tandis que les 4 autres reçoivent la préparation expérimentale d'anticorps Anti-D (5 ml administrés 24 h après l'injection de sang). On pratiquait ensuite une recherche d'agglutinines chaque mois pendant 6 mois.

Les résultats furent assez encourageants :

- Aucune réaction après l'injection intra-musculaire des gamma-globulines.
- Après la dernière administration de gamma-globulines, il faut 3 mois pour voir disparaître les anticorps circulants. Le coombs indirect devient négatif au cours du 8ème ou 9ème mois ce qui signifie que chez aucun des 4 volontaires ayant reçu une prévention par gamma-globulines Anti-D n'est apparu d'agglutinines.
- Dans le groupe témoin, 4 des 5 volontaires présentaient une forte immunisation après la 4ème injection de sang rhésus positif.

Ces résultats prouvaient l'efficacité de l'injection de gamma-globulines Anti-D, 24 heures après chaque transfusion antigénique.

Encouragés par l'évidence de l'inocuité et de l'efficacité de ce traitement, ils entreprennent une deuxième étude sur des volontaires rhésus négatif pour déterminer si les gamma-globulines injectées 72 heures après une transfusion de sang rhésus positif peuvent prévenir l'immunisation (4) (5).

Dans cette deuxième expérimentation, 27 volontaires rhésus négatif furent transfusés avec 10 ml de sang rhésus positif ; 3 jours après, 14 d'entre eux recevaient chacun 5 ml de gamma-globulines Anti-D en intramusculaire. Lors du contrôle à 6 mois, aucun des 14 hommes traités ne fut trouvé immunisé alors que 6 des 13 volontaires témoins avaient développé des agglutinines.

Huit mois après, 11 volontaires de chaque série recevaient une deuxième transfusion de sang rhésus positif ; deux jours plus tard on injectait 5 ml de gamma-globulines Anti-D au groupe test.

Au contrôle des 6 mois, aucun des hommes traités n'était trouvé immunisé alors que, de nouveau, deux volontaires du groupe témoin développaient des agglutinines.

Les résultats de cette expérimentation prouvaient donc bien l'efficacité de l'administration de gamma-globulines Anti-D injectées 72 heures après la transfusion de sang rhésus positif.

C - APPLICATION EXPERIMENTALE EN CLINIQUE HUMAINE

Se fixant sur les résultats encourageants de l'expérimentation chez les volontaires mâles, ils décidèrent d'étudier l'efficacité des gamma-globulines Anti-D dans la prévention de l'iso-immunisation des femmes rhésus négatif (5).

Les critères d'expérimentation sont les suivants :

- femme rhésus négatif, sans agglutinines, accouchant d'un enfant rhésus positif, coombs direct négatif, ABO compatible.

Deux séries sont constituées : l'une témoin, l'autre traitée par 5 ml de gamma-globulines Anti-D en injection intra-musculaire dans les 72 heures qui suivent l'accouchement. Une recherche d'agglutinines est pratiquée 3 fois dans les 6 mois qui suivent l'accouchement. Lorsqu'on détecte une présence d'agglutinines à 6 mois, un contrôle est effectué à 9 mois afin d'éliminer la possibilité d'un dosage d'anticorps passifs.

Les résultats sont satisfaisants :

- 242 femmes sont traitées
- 229 femmes servent de témoins.

	PRESENCE D'AGGLUTININES	PAS D'AGGLUTININES	TOTAL
GROUPE TRAITE	0	160	160
GROUPE TEMOIN	17	141	158
TOTAL	17	301	318

Dans le groupe témoin, on retrouve 17 immunisations soit environ 11 %.

Dans le groupe traité aucune immunisation.

L'expérimentation fut poursuivie aux Etats Unis et en Angleterre (8) - (14) ; Clarke donne les résultats globaux d'une étude portant sur 4 années (1964-1968) concernant les primipares rhésus négatif accouchant d'un

enfant rhésus positif ABO compatibles, et recevant 48 à 72 heures après une injection de gamma-globulines Anti-D (9).

Deux séries furent envisagées en fonction de l'importance du passage des hématies foetales :

- Femmes avec gros passage égal ou supérieur à 0,2 ml, considérées comme ayant un haut risque d'immunisation et recevant 1000 μ g de gamma-globulines Anti-D en intra-musculaire.

- Femmes avec petit passage inférieur à 0,2 ml, considérées comme ayant un petit risque d'immunisation, recevant 200 μ g intra-musculaire.

1) - SERIE A "HAUT RISQUE"

Résultats après première grossesse

	Nombres	Non immunisées	Immunisées	%
Témoins	176	138	38	21,6
Traitées	173	172	1	0,6

- 21,6 % du groupe témoin est immunisé.

- 1 seul échec du traitement : il s'agit d'une femme qui a présenté une réaction érythémateuse au niveau de l'injection et qui avait reçu au terme de deux mois des gamma-globulines anti-rubéoleuses.

L'étude fut prolongée chez certaines femmes accouchant une deuxième fois d'un enfant rhésus positif.

Résultats après deuxième grossesse

	Nombres	Non immunisées	Immunisées	%
Témoins	62	43	19 (11)	30,6
Traitées	83	81	2 (1)	2,4

Les chiffres entre parenthèse correspondent aux mères immunisées lors de la première grossesse.

2) - SERIE A "PETIT RISQUE"

Résultats après première grossesse

	Nombres	Non immunisées	Immunisées	%
Groupe traité	353	353	0	0
Groupe témoin	362	349	13	3,6
TOTAL	715	702	13	

Cependant lors d'une deuxième grossesse, on enregistre trois échecs de la prévention, vraisemblablement dus à une présence d'agglutinines non décelables, consécutives à une immunisation lors de la première grossesse.

Résultats après deuxième grossesse

	Nombres	Non immunisées	Immunisées	%
Témoins	99	89	10 (3)	10,1
Traitées	99	95	3	3,0
TOTAL	198	185	13	

Il est intéressant de comparer ces résultats à ceux obtenus par les américains qui firent porter leur expérimentation sur les primipares et les multipares. La recherche d'agglutinines est pratiquée 6 mois après l'accouchement.

Résultats après première grossesse

	TOTAL	Immunisées	Non immunisées	%
Traitées	3389	6	3383	0,2
Témoins	1476	102	1374	6,9

Résultats après deuxième grossesse

	TOTAL	Immunisées	Non immunisées	%
Traitées	390	5	385	1,3
Témoins	155	23	132	12,9

Ces résultats sont sensiblement meilleurs que ceux de Clarke mais ils comprennent primipares et multipares sans tenir compte du passage des hématies foetales.

D - APPROCHE DE LA DOSE OPTIMALE

Woodrow et collaborateurs, en 1968, tentaient une approche de la dose optimale de gamma-globulines Anti-D en fonction du passage transplacentaire des hématies foetales (16).

Ils précisent d'abord que, dans la majorité des cas, le passage est généralement peu important : sur 701 primipares ABO compatibles, une recherche d'hématies foetales effectuée après l'accouchement montre que :

- aucune cellule foetale n'est retrouvée dans 330 cas
- une à 5 cellules dans 32 cas
- 5 à 20 dans 30 cas
- et plus de 20 cellules dans 2 cas.

Cependant, dans environ 1 sur 300 accouchements, une hémorragie transplacentaire considérable de l'ordre de 100 à 170 ml est décelée ; la dose habituelle de 200 μ g de gamma-globulines Anti-D est trop faible pour être efficace.

Ils rapportent le traitement de 4 femmes rhésus négatif dont 2 avaient une hémorragie foeto-maternelle très importante et dont 2 autres avaient été transfusées par erreur en sang rhésus positif.

Ils déduisent de ces observations :

- que le volume de sang rhésus positif passé dans les deux premiers cas représente l'hémorragie la plus importante constatée en pratique courante ; le fait que deux patientes n'aient pas développé d'agglutinines confirme l'hypothèse qu'environ 1000 μ g de gamma-globulines Anti-D représentent une dose protectrice efficace dans la prévention de l'iso-immunisation.

- que ce principe peut être appliqué avec succès aux erreurs transfusionnelles. Il faut tenir compte cependant d'un risque rénal éventuel consécutif aux quantités plus importantes de sang à neutraliser.

Dans un même ordre d'idée, Pollack et Coll. testent les effets protecteurs de doses plus faibles de gamma-globulines Anti-D. Ils injectent à 4 groupes de 10 volontaires 10 ml de sang rhésus positif à un mois d'intervalle pendant trois mois. Trois des quatre groupes reçoivent en outre 24 heures après respectivement 1200, 600 et 300 μ g de gamma-globulines Anti-D. Au contrôle de 9 mois, aucun des 30 volontaires n'a d'agglutinines alors que 6 des 10 volontaires du 4ème groupe sont immunisés.

300 μ g d'Anti-D semblent donc protégés contre l'immunisation induite par 10 ml de sang rhésus positif (17).

Mollison et Coll. tentèrent également une approche de la dose optimale protectrice. Ils injectèrent à une série de volontaires 1 ml d'hématies rhésus positif. Deux des 14 témoins développèrent des agglutinines 6 mois après. Aucun des 15 volontaires qui avaient reçu en plus des hématies rhésus positif 75 μ g de gamma-globulines Anti-D ne développa d'agglutinines.

Pour apprécier une éventuelle immunisation non détectable, une deuxième injection d'hématies rhésus positif marquées est pratiquée 6 mois après le premier stimulus. Mollison étudie la survie de ces hématies marquées au 7ème et 11ème jour; aucun des volontaires qui avait reçu des gamma-globulines Anti-D après la première injection rhésus positif n'accuse une diminution de survie des hématies marquées alors qu'on la retrouve chez certains témoins. Cela prouve donc que 75 μ g de gamma-globulines Anti-D permettent une protection efficace contre 1 ml d'hématies rhésus positif (6).

II - BILAN PARISIEN

1) Population étudiée

L'application pratique du traitement préventif est assurée à Paris par le service de la Maladie Hémolytique et des Ictères du Nouveau-Né du Centre Départemental de Transfusion Sanguine. Cette activité nouvelle est venue s'ajouter à celle du dépistage, de la surveillance et du traitement des incompatibilités foeto-maternelles, assurée par ce service depuis près de 25 ans.

La centralisation de ces activités a permis de collecter des renseignements portant sur d'assez grands nombres, la population intéressée étant grossièrement celle de la "région parisienne" : Ceci veut dire Paris "intra-muros" environ 3 millions d'habitants, plus une couronne périphérique irrégulièrement délimitée sur le plan topographique mais que l'on peut estimer en population au double de celle de la ville elle-même. La population globale dont cette étude tire ses conclusions peut donc être évaluée à 6 millions d'habitants (plus ou moins 15 %).

2) Organisation actuelle

Pour la population ainsi définie, l'ensemble des examens nécessaires à l'indication du traitement préventif est assuré ;

- Soit par le laboratoire de la maternité d'origine
- Soit par le laboratoire du service M. H. N. N.

Dans l'un et l'autre cas, la décision de traitement, la posologie, la voie d'administration du produit émanent de ce dernier service qui assure la délivrance individuelle des ampoules de gamma-globulines Anti-D au même titre que la distribution des autres produits sanguins d'origine humaine est assurée dans d'autres Services du Centre Départemental de Transfusion.

Les critères d'indication reposent sur les examens suivants : (19) - (20) - (21).

a) Chez la mère :

- Vérification du groupe et du rhésus (avec notamment élimination des mères D^u),
- Contrôle de la négativité de la recherche d'agglutinines irrégulières,
- Recherche des hématies foetales dans la circulation maternelle au moyen du test de Kleihauer dont le résultat conditionne la posologie.

b) Chez l'enfant :

- Groupe et rhésus
- Test de Coombs direct (non indispensable à priori, mais dont l'intérêt sera mis en évidence dans la discussion)

La disponibilité en ampoules de gamma-globulines Anti-D ayant été très restreinte au cours des premières années d'application, il nous semble nécessaire de rappeler brièvement l'évolution des critères d'indications depuis le 15.7.68 date à laquelle le premier traitement préventif fut appliqué à Paris.

1er Juillet 1968

[Primipare - Primigeste
ABO compatible
Kleihauer positif

1er Mars 1969

[Primipare - Multigeste
ABO compatible et incompatible
Kleihauer positif

Primipare quelque soit le
Kleihauer

[ABO compatible

Multipare avec Kleihauer
positif

1er Octobre 1969

[ABO incompatible : femmes rhésus négatif
avec Kleihauer positif

Fausse-couche avec Kleihauer positif

1er Juillet 1970

[Toutes les femmes rhésus négatif accou-
chant d'un enfant rhésus positif

Fausse-couche de plus de 6 semaines

(Notons, qu'actuellement le traitement préventif ne touche encore que 60 à 70 % des femmes rhésus négatif).

3) Dates de l'étude

Les résultats rapportés dans cette étude concernent en fait toute la période d'extension du traitement préventif. Ils portent sur deux années cruciales pendant lesquelles seules des femmes à haut risque d'immunisation étaient traitées, puisque la date de clôture du 1er Août 1970, choisie arbitrairement, correspond à la date de mise en application à toutes les femmes rhésus négatif de la prévention.

Ainsi du 1er Juillet 1968 au 1er Août 1970

	Nombre d'examens envoyés	Nombre de femmes traitées
2ème semestre 68	432	50
1er semestre 69	1626	682
2ème semestre 69	2848	1386
1er semestre 70	4304	2379

4) Sources de gamma-globulines Anti-D

La collecte de plasma immunitaire Anti-D est faite essentiellement à Paris auprès des femmes immunisées venant d'accoucher d'un enfant atteint de maladie hémolytique. L'augmentation du nombre des plasmaphérèses est schématisée ci-dessous.

	1967	1968	1969	1970
Plasmaphérèses	185	157	311	378
Plasma recueilli en ml	66.600	61.000	112.500	142.000
Plasma fractionné en ml	27.200	35.500	71.100	111.600

Cependant, les doses de gamma-globulines Anti-D préparées à partir de ce plasma n'ont pas été suffisantes et jusqu'au début de l'année 1970, il a été nécessaire d'y adjoindre des produits d'origine étrangère.

Toutes les injections auxquelles nous nous intéressons ont été faites par voie intra-musculaire et sous forme de gamma-globulines. Sur le plan de la posologie, ceci assure une bonne homogénéité aux résultats rapportés, le poids, en microgrammes, d'anticorps contenus dans chaque ampoule des différents types de préparation utilisées ^x, à toujours été compris en moyenne entre 200 et 300 μ g.

5) Contrôle de l'efficacité du traitement

Dans tous les cas où une hémorragie foeto-maternelle supérieure à 1/10 000 est constatée, des contrôles de Kleihauer sont effectués pour étudier la vitesse d'élimination des hématies fœtales, mais c'est essentiellement la recherche d'agglutinines irrégulières, conseillée 6 mois après l'injection, qui permet d'apprécier l'efficacité de cette thérapeutique préventive.

-
- ^x
- ampoule de 5 ml préparée par le C.N.T.S. à partir de plasma parisien = 160 μ g.
 - ampoule de 2,5 ml préparée par le C.T.S. LYON à partir de plasma parisien = 250 μ g.
 - ampoule de KABI = 250 μ g.
 - ampoule de BEHRING = 250 μ g.

III - RESULTATS

TABLEAUX I - Bilan global

L'expérimentation porte sur 5030 préventions indépendamment de la parité, de la compatibilité ABO.

a) Résultats des recherches d'agglutinines 6 mois après l'accouchement.

	Total des femmes	Résultats négatifs	Résultats positifs	Résultats douteux
Recherche d'agglutinines à 6 mois	1203	1167	1	35

b) Vérification à 1 an chez les femmes présentant des résultats douteux à 6 mois.

	Nombre de femmes	Résultats négatifs	douteux	Positifs	Femmes non re- trouvées
Recherche d'agglutinines à 1 an	35	29	2	0	4

TABLEAUX II -

1) - Pourcentage d'immunisation chez les 1203 femmes étudiées en fonction de Kleihauer 1 an après l'accouchement.

	Petit Risque			Grand Risque		
KLEIHAUER	0	0 → 0,2	0,2→0,5	0,5→1	1→10	> 10
NOMBRE	389	90	208	175	293	48
IMMUNISEES	-	-	-	3	-	-
% GLOBAL	57 %			43 %		
% Femmes immunisées				0,25 %		

2) - Pourcentage d'immunisation chez les 1203 femmes étudiées en fonction de Kleihauer, au deuxième accouchement d'un enfant rhésus positif.

	Petit Risque		Grand Risque			TOTAL
KLEIHAUER	0→0,2	0,2→0,5	0,5→1	1→10	>10	
NOMBRE	41	21	13	13	1	89
IMMUNISEES	0		1			
POURCENTA- GE FEMMES IMMUNISEES			1,1			

TOUTES ABO compatibles sauf 1.

3) - Répartition des femmes selon leur parité lors de la grossesse précédente.

	PI GI	PI MULTIGESTES	MULTIPARES	TOTAL
NOMBRE	73	9	7	89

o0o

IV - DISCUSSION

Notre série est hétérogène puisqu'elle s'est adressée d'abord aux primipares primigestes compatibles ABO avec Kleihauer positif, puis aux primipares primigestes ABO compatibles et incompatibles, aux primipares ou multipares ABO compatibles avec Kleihauer positif et les femmes ABO incompatibles en fonction du Kleihauer, et enfin à toutes les femmes rhésus négatif accouchant d'un enfant rhésus positif (cette catégorie ne rentre que pour une faible part dans notre série car elle ne couvre qu'une période d'un mois).

Le traitement (à quelques exceptions près qui seront envisagées plus loin) consistait en une injection intramusculaire de gamma-globulines Anti-D titrant 250 μ g dans les 72 heures qui suivaient l'accouchement.

- 5030 reçurent une prévention dans les conditions précitées.
 - 1203 furent contrôlées à 6 mois (24 %)
 - la recherche d'agglutinines est nettement positive pour une mère et "douteuse" pour 35 autres ;
 - le contrôle à 1 an est négatif pour 29 d'entre elles mais reste douteux pour 2 ;
 - 89 femmes ont réaccouché d'un enfant rhésus positif ;
- il y a apparition d'agglutinines au terme de 8 mois de la grossesse chez l'une d'entre elles.

On peut donc admettre un pourcentage d'immunisation après la première grossesse de 0,25 % et de 1,1 % après la deuxième grossesse.

Selon la classification de Liverpool fondée sur le passage trans-placentaire d'hématies foetales, en grossesse à haut risque d'immunisation (0,2 ml ou plus) et grossesse à petit risque (moins de 0,2 ml), les 4 femmes de notre série entrent dans la catégorie à "haut risque", que ce centre traite par 1000 μ g de gamma-globulines Anti-D.

Leur série porte uniquement sur les primipares primigestes ; le pourcentage d'échecs de la prévention est de l'ordre de 0,5 % dans cette catégorie et de 0,3 % dans celle "à petit risque" traitée par 200 μ g.

Lors d'une grossesse ultérieure, il retrouve 2 % d'immunisation.

La série américaine (E. U.) est plus directement superposable à la notre en ce sens qu'elle s'adresse aux primipares et aux multipares ABO compatibles mais elle ne tient pas compte du passage des hématies foetales. Le risque d'immunisation est donc moins important, confirmé d'ailleurs par leurs résultats : 0,2 % d'immunisation 6 mois après l'accouchement (22).

Le Canada publie les résultats de deux expérimentations, l'une s'adressant aux primipares et multipares et dans laquelle aucune immunisation n'est retrouvée à 6 mois et l'autre de BUCHANAN et Coll qui comptent 0,5 % d'échecs (23) - (24).

D'autres pays ont publié les résultats de leurs recherches : l'Allemagne 0,49 % (25), la Hollande 0,31 % (26), la Suède 0,34 % (27), l'Australie 0,64 % (28).

Les différences rencontrées entre les centres pourraient être dues à une différence de sélection des cas ; le plus souvent, les mères ayant une recherche d'agglutinines positive avant le traitement sont éliminées mais la sensibilité de la méthode peut varier selon les centres et donc la sélection.

Quoi qu'il en soit on peut admettre que d'une façon générale le pourcentage d'immunisation moyen contrôlé à 6 mois après l'accouchement

est de l'ordre de 0,5 % et de 2 % après le deuxième accouchement d'un enfant rhésus positif.

Les 4 immunisations retrouvées dans notre série correspondent donc à 4 échecs de la prévention dont nous allons tenter de retrouver les causes.

Conditions d'application de la prévention chez des mères considérées comme un échec.

	Parité	Compatible ABO	Kleihauer 10. 000	Heures d'injection	Quantité mg	Agg. 6 mois	Agg. 1 an	Agg. 2ème gross.
M.	PIGI	+	1	48	250	+		+
H.	PIGI	+	2,6	56	160	0		+
L.	PIGI	-	0,5	31	250	dout.	dout.	
D.	PIGI	+	1	57	250	dout.	dout.	

On peut envisager, comme première cause d'échec, une immunisation en cours de la première grossesse non détectée à la fin de la grossesse du fait d'un taux d'agglutinines encore trop faible ou d'une méthode de dosage insuffisamment sensible. L'injection de gamma-globulines Anti-D est alors pratiquée et le contrôle à 6 mois ou lors d'une grossesse ultérieure constate la présence d'agglutinines. Un de nos cas peut être apparenté à cette hypothèse :

Mme M... a une recherche d'agglutinines négative à son accouchement (test précédant la prévention). Un contrôle pratiqué deux jours après l'injection de gamma-globulines Anti-D montre un coombs indirect titrant 1/2. On peut envisager qu'il s'agit du dosage des anticorps passifs

consécutifs à l'injection mais il n'a jamais été constaté un titre en coombs indirect aussi élevé témoignant de la présence des anticorps passifs.

On peut donc imaginer une immunisation en cours de première grossesse non détectée lors de la première recherche d'agglutinines mais retrouvées dans les jours qui ont suivi l'injection, à 6 mois et lors de la deuxième grossesse expliquant ainsi l'échec de la prévention.

Sur un total de 3688 primipares, primigestes à qui furent pratiquées les examens, on retrouve 26 primipares, primigestes (0,37 %) dont la recherche d'agglutinines fut positive lors du contrôle qui précède la prévention et qui furent donc écartées du traitement préventif. Mais s'agit-il bien de primigestes et donc d'immunisation en cours de première grossesse?

Chez 17 d'entre elles, on a suivi l'enfant après sa naissance et établi un rapport entre le taux d'agglutinines à l'accouchement et l'état de l'enfant, son traitement éventuel.

Coombs indirect	1/4	1/16	1/32	1/128	1/256	Bromeline	Pourcentage enfants traités
Traitement nul	2	3	2		1		
Coombs(-)	3						
1 ET	2	1					25 % ..
2 ET				1			

Partant de l'hypothèse que l'apparition récente d'agglutinines en fin de grossesse n'a pas le temps de causer des dommages importants chez l'enfant qui naît peu atteint, comparant ces résultats aux statistiques générales concernant le pourcentage d'enfants traités lors d'une première atteinte de la mère, on a tenté d'acquiescer une plus grande certitude quant à la gestation de la mère.

Nos chiffres sont trop faibles pour être valables statistiquement mais rendent compte d'une différence nette : 25 % des enfants de notre série sont traités contre 65 % des enfants nés de mères pour la première fois atteintes.

Sans vouloir affirmer qu'il s'agit bien d'une immunisation en cours de première grossesse et non d'une immunisation secondaire à un premier stimulus lors d'un avortement caché ou ignoré voire une hétérohémothérapie, on peut admettre que le faible pourcentage d'enfants traités laisse supposer qu'il s'agit bien d'une immunisation récente de la fin de la grossesse.

Le chiffre de 0,37 % est d'ailleurs inférieur à ceux retrouvés dans la littérature : 0,95 % pour le centre de Liverpool, 0,89 % dans les statistiques d'HARTMANN et BRENDAMOEN (29).

Chez certaines femmes, l'immunisation peut donc apparaître lors de la première grossesse soit de façon patente (elles sont généralement écartées du traitement préventif) soit de façon latente ; il ne s'agirait alors que d'une sensibilisation qui ne conduirait à la formation d'agglutinines que lors d'une grossesse ultérieure rhésus positif.

Il est intéressant à ce propos d'envisager un autre de nos échecs :

Mme H... primipare, primigeste à accouché en 1968 d'un enfant rhésus positif ABO compatible. La recherche d'agglutinines est négative, elle reçoit donc 160 μ g de gamma-globulines Anti-D intra-musculaire. Le contrôle à 6 mois est négatif. La recherche d'agglutinines lors de sa deuxième grossesse est négative jusqu'à 7 mois mais positive à 8 mois titrant 1/32 en coombs indirect. L'enfant, né avec un coombs positif, pesant 2kg600, est exsanguiné au 5ème jour.

Trois possibilités sont envisageables :

- Il s'agit d'un échec et la mère s'est immunisée malgré l'injection de gamma-globulines Anti-D.

- La première grossesse a entraîné une immunisation non détectable après l'accouchement et la deuxième grossesse rhésus positif a constitué un deuxième stimulus entraînant une production patente d'agglutinines.

- Mais on peut envisager, étant donné l'apparition tardive au terme de 8 mois, que, de même que certaines femmes s'immunisent lors de leur première grossesse, il s'agisse également d'une immunisation provoquée par cette grossesse même.

Ces immunisations seraient dues à un passage d'hématies foetales au cours du troisième trimestre, pour lequel le traitement préventif administré après l'accouchement serait inefficace puisque trop tardif. Pour certains (30), ce passage précoce serait la cause de la plupart des immunisations de primipares. Cependant, il semble que ce soit surestimé et l'on admet que l'on ne retrouve un Anti-D à l'accouchement que dans moins d'1%.

Pour tenter de diminuer les immunisations en cours de première grossesse et certains échecs apparents de la prévention, certains préconisèrent des injections de gamma-globulines Anti-D au cours du troisième trimestre de la grossesse. (23-30-24).

Nous n'avons pas d'expérience personnelle de cette méthode de traitement.

BUCHANAN et Coll. rapportent l'expérimentation de 260 mères à qui il est injecté 145 μ g d'Anti-D à 34 semaines suivi d'une deuxième dose de 245 μ g 72 heures après l'accouchement de celles dont l'enfant est rhésus positif et ABO compatible. Aucun des enfants n'avait un coombs direct positif et sur 260 mères contrôlées, on retrouve une immunisation soit environ 0,5 %.

Une autre série retrouve 5 coombs positifs sur 35 des enfants.

Preuve n'est pas faite de l'intérêt de cette méthode car on peut se demander si la plus grande partie des Anti-D n'est pas rendue inefficace rapidement par adsorption sur les hématies rhésus positif de l'enfant et si, d'autre part, elle n'est pas susceptible d'entraîner un phénomène de facilitation.

En outre, cela exigerait une quantité de gamma-globulines très importante puisqu'il faudrait traiter deux fois les mères, y compris lors de la première injection celles portant un enfant rhésus négatif.

Sur les 1203 cas que constituent la série étudiée, 35 ont une recherche d'agglutinines douteuse 6 mois après l'accouchement c'est-à-dire uniquement dans la méthode en broméline. Pour 29 des cas, la recherche est négative à un an alors que 2, considérées dans nos statistiques comme des échecs, persistent douteux.

Comment interpréter ces réactions positives uniquement en méthode enzymatique.

- S'agit-il d'une réponse faussement positive consécutive au manque de spécificité de la méthode ? (31).

- Ou bien, ne peut on envisager que cette méthode très sensible révèle en fait la présence d'anticorps passifs provenant de l'injection de gamma-globulines Anti-D ?

On note, en effet, dans de nombreux cas, que la recherche d'agglutinines est négative lors de l'examen qui précède la prévention mais devient positive en broméline dans les jours et les semaines qui suivent et se négative au 6-8ème mois selon les cas.

On a, d'ailleurs, l'exemple de 4 femmes présentant une recherche d'agglutinines positive en broméline à 6 mois, qui ont réaccouché d'un enfant rhésus positif et où la recherche d'agglutinines pendant la grossesse et à l'accouchement a été négative.

Il est très vraisemblable que chez les 29 femmes envisagées, la recherche douteuse en broméline correspondait à des anticorps passifs.

- Reste la possibilité théorique, émise par certains, d'un Anti-D vrai IgM ne conduisant pas à la production d'IgG ou bloqué par les gamma-globulines Anti-D (32).

Une expérimentation a été entreprise à cet effet par GODEL et Coll. sur une série de 15 femmes ayant un faible titre d'Anti-D à l'accouchement, ayant reçu une dose de 145 μ g ou 435 μ g de gamma-globulines. Sur 13, une seule avait conservé un Anti-D testé par des méthodes très sensibles alors que 5 des 9 contrôles, qui avait également un titre faible en Anti-D, conservaient un Anti-D testable.

Ce n'est pour l'instant qu'au stade de l'hypothèse : seule une grossesse ultérieure rhésus positif prouvant l'absence d'Anti-D pourrait la confirmer.

Que faire des deux cas qui restent douteux en broméline à un an ?

Un retard d'élimination des anticorps passifs pourrait être évoqué mais il peut s'agir d'un Anti-D très faible susceptible de donner ultérieurement un anticorps dosable par les autres méthodes comme des études récentes, faites à Liverpool, semblent le prouver en montrant que l'évolution ultérieure de la réponse immunitaire positive en méthode enzymatique seule s'est faite vers une immunisation testable par les autres méthodes, particulièrement lorsque survient une deuxième grossesse rhésus positif (33).

Là encore, dans ces deux cas, seule la deuxième grossesse rhésus positif pourra trancher.

On peut également avancer, comme hypothèse susceptible d'expliquer les échecs de la prévention, l'importance de l'hémorragie foeto-maternelle mal neutralisée par une quantité trop faible de gamma-globulines Anti-D.

Trois des quatre cas étudiés ont reçu 250 μ g de gamma-globulines, l'autre 160 μ g en intra-musculaire. Le Kleihauer (pratiqué avant traitement mais, contrairement à la plupart des femmes traitées, non dans les jours qui le suivent) supérieur quant au passage à 0,2 ml, les fait entrer dans la catégorie des "hauts risques" d'immunisation recevant à Liverpool 1000 μ g intra-musculaire. Peut-être la dose adminis-

trée était-elle insuffisante pour neutraliser un passage d'hématies foetales dont la persistance dans le sang maternel, non contrôlé par Kleihauer, a pu être longue.

En général, cependant, un examen de Kleihauer pratiqué avant l'injection et dans les jours qui la suivent permet d'adapter, lorsque le passage est supérieur à 0,2 ml, la conduite thérapeutique en fonction de l'importance du passage et de la persistance des hématies foetales et évite sans doute un certain nombre d'échecs.

Dans les 1203 cas étudiés, on retrouve 4 très gros passages (133-175-110-80) traités par 2 injections de 250 μ g de gamma-globulines Anti-D à 24 heures d'intervalle. Le Kleihauer se négative dans les 2 à 4 jours qui suivent la première injection. Aucun de ces 4 cas ne présente d'agglutinines à 6 mois.

Il faut noter que les doses administrées sont nettement inférieures à celles préconisées habituellement dans ces cas : 100 μ g pour 10 ml de passage par voie intra-musculaire.

Enfin, le temps écoulé entre l'accouchement et l'injection ne peut guère être retenu comme une explication éventuelle de l'échec de la prévention. Différentes expérimentations ont montré l'efficacité du traitement lorsqu'il est pratiqué dans les 72 heures qui suivent l'accouchement. Or, les 4 cas étudiés ont reçu leur injection dans les 60 heures qui suivaient leur accouchement.

Faut-il parler, comme dernière cause d'échec envisagé, de la possibilité d'injection mal faite ou non faite (voire administrée à l'enfant) et majorée par la tendance thérapeutique actuelle ; en effet, les doses injectées sont plus petites (85 μ g) ; proportionnellement, les pertes, lors des injections, seront plus importantes et donc la dose injectée risque d'être insuffisante pour neutraliser le passage d'hématies foetales.

CONCLUSION

La prévention de l'iso-immunisation rhésus par injection de gamma-globulines Anti-D est actuellement une chose acquise.

Au cours des dix dernières années, en effet, l'expérimentation entreprise sur des volontaires et l'application en clinique humaine ont permis de prouver :

- l'indéniable efficacité de ce traitement qui évite dorénavant plus de 95 % des immunisations prévisibles.
- d'en préciser les modalités d'application (délai et mode d'injection, quantité à administrer).
- d'en révéler aussi les échecs.

Notre travail a porté sur les deux premières années (Juin 1968-Juillet 1970) d'application du traitement préventif dans la région parisienne.

La série de femmes rhésus négatif concernées est hétérogène, mais, dans la plupart des cas, celles-ci sont ABO compatibles avec Kleihauer positif et donc peuvent être considérées comme ayant un haut risque d'immunisation.

Il faut signaler le faible pourcentage de femmes ayant répondu à la convocation des 6 mois pour recherche d'agglutinines puisque 1203 seulement (alors que 5030 avaient reçu un traitement préventif à la date du 1^{er} Août 1970) ont été contrôlées soit environ 24 %.

Le pourcentage d'immunisation (1,1) au décours de la deuxième grossesse (bien que comparable à celui des autres séries) n'a pas de valeur formelle étant donné le nombre insuffisant de femmes dans ce cas ; le contrôle à un an après première grossesse, en revanche, retrouve un pourcentage d'immunisation (0,25 %) confirmant ceux publiés par les auteurs étrangers (moins de 0,5 %).

Les 4 échecs dont nous avons tenté de préciser l'origine pourraient essentiellement relever de deux cas :

L'une serait une neutralisation insuffisante d'un gros passage d'hématies foetales par une dose de gamma-globulines trop faible. On peut difficilement retenir cette éventualité dans les cas considérés où le Kleihauer systématiquement pratiqué prouvait un passage peu important.

L'autre cause est l'immunisation en cours de première grossesse dont on admet qu'elle est liée à une hémorragie foeto-maternelle au cours du 3ème trimestre de la grossesse et qui semble être un obstacle difficilement évitable. Elle échappe, en effet, au traitement préventif tel qu'il est institué.

Les 4 échecs pourraient être assimilés à ce mode d'immunisation soit qu'il s'agisse effectivement d'une première grossesse, soit, et par un mécanisme identique, qu'il s'agisse de grossesses ultérieures.

Le traitement durant le 3ème trimestre de la grossesse, déjà entrepris par certains, pourrait peut-être apporter la solution de ce problème.

Cependant, retenons que, dans la majorité des cas, l'hémorragie foeto-maternelle responsable de l'iso-immunisation survient au moment de l'accouchement et qu'elle est donc parfaitement accessible au traitement préventif et que les échecs rencontrés, dont l'étude revêt un indéniable intérêt théorique, représentent un chiffre insignifiant si on les compare aux 30 à 40 % des femmes rhésus négatif qui échappent encore pour une raison ou une autre à la prévention.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur R. ANDRE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur LOYGUE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - UHR, J. W., BAUMANN, J. B.

Antibody formation. The specific anamnestic response
J. exp. Med. 113, 959, 1961.

- 2 - FINN, CLARKE, DONOHOE, Mc CONNELL, SHEPPARD, LEHANE
et KULKE.

Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease.
Brit. med J1, 1486, 1961.

- 3 - FREDA, GORMAN, POLLACK

Successful Prevention of Experimental Rh sensitization in man
with an anti Rh gamma-globulin.
Antibody preparation. A preliminary report.
Transfusion (Philad) 4, 26, 1964.

- 4 - FREDA, GORMAN, POLLACK, ROBERTSON, JENNINGS, SULLIVAN.

Prevention of Rh isoimmunisation. Progress report of the clinical
trial in mothers.
J. Amer. med. Ass. 199, 390, 1967.

- 5 - POLLACK, SINGER, GORMAN, FREDA

The prevention of isoimmunisation to the Rh factor by passive
immunisation with Rho (D) immune globulin human.
American Society of clinical Pathologists and College of American
Pathologists Chicago Scientific Exhibit 1967.

- 6 - MOLLISON, HUGHES-JONES, LINDSAY, WESSELY

Suppression of primary Rh immunisation by passively-administered
Antibody. Experiments in volunteers.
Vox Sang. 16, 421, 1969.

- 7 - Combined study : Prevention of Rh haemolytic disease results of the
clinical trial. A combined study from centres in England and
Baltimore.
Brit. Med. J. 2, 907, 1966.

8 - CLARKE, C.A. et Coll.

Dose of anti D gamma globulin in prevention of Rh negatif haemolytic disease of the newborn.
Brit. med. 1, 213, 1966.

9 - CLARKE, CA cité par WOODROW, J.C.

Rh immunisation and its prevention
Series haematologica vol III, 3, 1970

10 - ASCARI, W.Q., LEVINE, P, POLLACK, W,

Incidence of maternal Rh immunisation by ABO compatible and incompatible pregnancies.
Brit. med. J.1, 399, 1969.

11 - FREDA, V.J. et al.

Prevention of Rh iso-immunisation. Progress report of the clinical trial in mothers.

12 - POLLACK, W et al.

The prevention of iso-immunisation to the Rh factor by passive immunisation with Rho (D) immuno globulin (humain)
Haematologia, 2, 1, 1968.

13 - POLLACK, W, GORMAN, J.C. et FREDA, V.J.

Prevention of Rh hemolytic disease.
Prog. in hematology New-Yorck and London - 6, 121, 1969.

14 - CLARKE, C.A. et coll.

Prevention of Rh haemolytic disease.
Brit. med. J. 4, 484, 1967
1, 57, 1968

15 - WOODROW, J.C. et DONOHOE, W.T.A.

Rh immunisation by pregnancy : Results of a survey and their relevance to prophylactic therapy.
Brit. Med. J.4, 139, 1968.

16 - WOODROW, BOWLEY, GILLIVER, STRONG

Prevention of Rh Immunisation due to large volumes of Rh positive Blood.
Brit. med. J.1, 148, 1968.

- 17 - POLLACK, W, SINGHER, H.O., GORMAN, J.G. et FREDA V.J.
The prevention of Rh iso-immunisation to the Rh factor by passive immunisation with (Rho (D) immune globulin (humain).
American Association of Blood Banks, New-York - Scientific Exhibit October 1967.
- 18 - HUCHET, J, CREGUT, R, PINON, F.
Splenectomy and Prevention of Rh sensitization Lancet, letters to the editor. Mars 20, 603, 1971.
- 19 - HUCHET, J.
Traitement Preventif de l'iso-immunisation Rhesus, Revue de medecine, Nov 39, 2299, 1970.
- 20 - POULAIN, M, HUCHET, J.
Prevention des incompatibilites foeto-maternelles Rh par les gamma-globulines Anti-D
Application pratique et perspectives d'avenir
Médecine infantile n° 6 Juin, 475, 1970.
- 21 - PINON F, CREGUT, R, POULAIN M, ANDRE, R.
La Prevention de l'iso-immunisation Rh. Possibilités actuelles
Press. Med. 1968, 76, 1253-1256.
- 22 - POLLACK, W, cité par WOODROW, J.C.
Rh immunisation and its Prevention
Series haematologica vol. III, 3, 1970.
- 23 - CHOWN, B, et coll.
Prevention of primary Rh immunisation. First report of the Western Canadian Trial 1966-1968.
Canad. med. Ass. J. 100, 1021; 1969
- 24 - BUCHANAN, D.I., BELL, R.E., BECK, R. P. et TAYLOR, W.C.
Use of different doses of anti Rh IgG in the prevention of Rh immunisation
Lancet II, 288, 1969.
- 25 - SCHNEIDER, J, cité par WOODROW
Rh immunisation and its Prevention
Series haematologica vol III, 3, 1970.
- 26 - BORST-EILERS, E, cité par WOODROW.

27 - BARTSCH, F.K. RYTTINGER, L.A.M. et SANDBERG, L, cité
par Woodrow.

28 - DAVEY, M.G. cité par WOODROW

29 - HARTMANN, O. et BRENDAMOEN, O.J.

Incidence of Rh antibody formation in first pregnancies
Acta paediat (Uppsala) 42, 20, 1953.

30 - ZIPURSKY, A, ISRAELS, L.G.

The pathogenesis and prevention of Rh immunisation Canada. med.
Ass. J. 97, 1245, 1967.

31 - WEINER, W et WINGHAM, J.

Rhesus-immunised mothers and direct-Coombs-test negative
babies.
Lancet II, 85, 1966

32 - GODEL, J.C. BUCHANAN, D.I., JAROSCH, J.M. et Mc HUGH, M.

Significance of Rh - sensitization during pregnancy : its relation
to a preventive programme
Brit. med. J. 4, 479, 1968.

33 - WOODROW, J.C.

Rh immunisation and its prevention
Series haematologica vol. III, 3, 95, 1970.

